基金名称：国家自然科学基金，TIs 干预精神分裂症工作记忆缺陷有效性与脑区特异性及跨频耦合机制

基金号：82301693

获批时间：2023 年度

第一责任人：邓虎

网上查询地址：https://kd.nsfc.cn/fundingProjectInit

查询方法：输入项目负责人姓名（邓虎），依托单位（北京回龙观医院），获批年度（2023 年）即可查询

审稿意见：

作者已针对审稿意见做出了合理的解释和修改，建议小修后发表。

具体意见:电场优化工具，请进一步明确软件名称，是 simuNIBS 还是 SimNIBS?

回复：感谢审稿人的意见，我们已经对电场优化工具的软件名称进行了确认，软件名称为 SimNIBS，并且在正文中进行了对应修改。（详细修正见第 20 页 319 行和第 321 行）

审稿意见：

本项目提出了通过时间干涉刺激（Temporal Interference Stimulation, TIs）改善精神分裂症患者的工作记忆缺陷（WMD）这一科学问题。此研究聚焦在特定脑区（顶下小叶和背外侧前额叶）的 θ 节律异常，并探讨 TIs 在改善工作记忆方面的作用机制与临床有效性。相比 tACS，TIs 具备更强的聚焦性和靶向性，能够以无创方式精准激活目标脑区，诱导特定频率响应。作者希望借助 TIs 的这些优势，为精神分裂症的无创干预提供更为有效的治疗手段和理论支撑。研究采用随机对照研究设计，构建基于行为学和神经机制的多重实验，确保了方案的系统性和严谨性。在变量的构建上，通过引入 θ 振荡频率和 θ - γ 跨频耦合机制，将工作记忆缺陷与神经调控技术（TIs 和 tACS）的干预效果紧密关联，多角度探讨 TIs 对不同脑区的干预效果后，研究还提出了脑区特异性对改善效果的影响，完善了各变量之间的关联性和自洽性。

总体上，该研究具备了科学问题明确、研究方案系统周延、变量间关联自洽的优点，能够在精神分裂症患者的认知干预领域提供创新性和理论支撑。但仍存在不足之处，希望作者能够针对以下建议/问题优化研究设计：

（1）本项目的科学问题是基于 TIs 可产生类似 tACS 调控效应的基础上提出的，两者相比，作者特别强调了 TIs 在聚焦性和空间分辨率上的优势。事实上，在调控深部脑区（如海马、基底神经节等），TIs 作为一种无创脑刺激技术，确实具有强烈而鲜明的调控优势；但是，针对额顶叶浅层脑区来说，与 tACS（工作记忆调控上已实现了针对相位、频率和多脑区同步的高精度调控）相比，TIs 技术聚焦性和靶向性的优势较弱（目前还无法针对相位和多脑区精准调控），反而其电场模拟计算难度则更高、差频电场所形成包络波位置/强度

等个体差异性更高。因此，建议进一步聚焦在 TIs 与 tACS 技术特点与调控机制差异上，强化对 TIs 疗效优越性的论证。

回复：非常感谢审稿人的意见。我们十分认同您的观点，TIs 技术在针对额顶叶浅层脑区时，技术优越性存在一定不足。因此，按照您的建议和思路，我们在靶向浅层脑区时可能更多聚焦于背外侧前额叶及顶下小叶的亚区进行干预（分别描述在第 19 页 313 行和第 20 页 329 行）以在一定程度上突出其技术优势。同时，本项目的研究目的是为了验证 TIs 与 tACS 在临床疗效上的等效性，提供一种新的治疗方法与治疗手段的可行性，并以此为未来拓展至深部脑区的干预奠定基础。所以在靶向脑区的设置上选择了 tACS 可到达的浅层脑区。最后，我们在理论建构与创新部分也增加了一段比较，指出了 TIs 和 tACS 在调控机制上的差异，突出强调了 TIs 在无创激活深部脑区方面的优势，本项目的初步探索将为后续的深部脑区研究提供基础，我们也将以此项研究中的脑区特异性为基础，未来将靶向脑区扩展至深部脑区展开进一步研究以提升临床疗效。（详细修正见第 22 页，第 386-394 行）

（2）问题提出中，作者认为"TIs 具有较高的空间分辨精度、靶向性和无创性"，尽管如此，但这种优势是建立在针对性或靶向性的电场模拟和算法优化的前提下，本项目的对象是精神分裂患者，与健康人群相比，病灶位置、疾病程度或临床特征不同，个体脑模差异性也更大，这可能严重影响 TIs 的靶向性、聚焦性和电流衰减。但是，作者在实验设计中，似乎并未提及如何克服这些因素，建议在这方面做适当补充，充分考虑个体化变量的控制。

回复：感谢审稿人仔细且详尽的意见，我们非常认同审稿人的观点。精神分裂症患者个体差异较大，与健康人群相比，病灶位置、疾病程度或临床特征不同，个体脑模差异性也更大，这可能严重影响 TIs 的靶向性、聚焦性和电流衰减。为了克服个体差异影响 TIs 调控效果，我们将结合先进的电场模拟和算法优化技术，借助 HD-target 给出的初步参数，并在 SimNIBS 软件中通过代码的编写，不停迭代更新寻找出基于个体化脑模的个性化最优调控参数，以避免个体差异影响 TIs 的靶向性和聚焦性及电流衰减。（详细修正见第 20 页，第 304-305 行，317-322 行）

（3）本项目设计上选择平行对照研究，但针对精神分类人群（异质性较高），建议考虑交叉试验。每个受试者在不同时间点接受不同刺激条件（如 TIs 和 tACS），可与自身进行对照，减少个体差异对调控效果的影响。

回复：十分谢谢审稿人的建议。我们非常认同审稿人的意见，精神分裂症患者的个体异质性较高，为了能够尽可能的降低精神分裂症患者的异质性对本项目的影响，本项目确定了以首发精神分裂症患者为研究对象，并且限定了年龄范围为 18-55 岁来尽可能降低患者群体内部异质性的影响。同时，审稿人所给出的交叉试验自身对照研究是一个十分优秀的研究设计，因此，我们增设了新的一项研究，研究 4 来进行交叉实验进行自身对照，让每个受试者在不同时间点接受不同刺激条件（如 TIs 和 tACS），减少个体差异对调控效果的影响，并与前述研究 1 与研究 2 进行干预疗效的对比。（详细修正见第 19 页 294-295 行，20 页 338-345 行）

请作者填写以下内容，粘贴在稿件文档的首页。

1. 本专栏只接受基于上一年度及本年度国家自然科学基金批准资助的各类研究项目（面上项目、青年基金项目、地区基金项目、重点项目、重大项目等）申请书撰写的投稿。请在国家自然科学基金网站上检索到自己的研究项目（建议使用项目批准号检索，更为简便），将检索结果截图贴在下面，截图需包括基金委标识。



2. 是否已阅读“下载中心”里的“研究构想”栏目投稿指南？

答：是

3. 请简要说明所要研究的科学问题及其与前人研究的联系和突破（限 70 字以内）。

答：

（1）该研究主要涉及以下几个关键问题：

问题一：θ振荡的时间干涉刺激(Temporal Interference stimulation，TIs)对精神分裂症(Schizophrenia，SCZ)患者工作记忆缺陷的干预是否有效？

问题二：θ振荡的 TIs 改善工作记忆缺陷时是否存在脑区特异性？

问题三：θ振荡的 TIs 改善工作记忆缺陷的神经机制是什么？

（2）与前人研究的联系：

1）先前研究表明，工作记忆缺陷与顶下小叶和背外侧前额叶的θ节律及跨频耦合异常有关。

2）经颅交流电刺激(transcranial Alternating Current Stimulation，tACS)等传统神经调控手段在改善工作记忆缺陷方面效果有限，且存在靶向性不强和空间分辨率不足的问题。

3）TIs 作为一种新兴的神经调控技术，具有更高的靶向性和聚焦性，可能改善工作记忆缺陷，但具体效果和机制尚不清楚。

（3）研究的突破：

1）验证 TIs 技术在临床上改善 SCZ 患者工作记忆缺陷的有效性，并与传统的 tACS 进行比较。

2）探索 TIs 干预的脑区特异性，通过比较顶下小叶和背外侧前额叶两个脑区的干预效果，为理解这两个脑区在工作记忆缺陷中的作用提供新见解。

3）从跨频耦合的角度探究 TIs 的作用机制，特别是θ-γ耦合在工作记忆缺陷中的作用，这可能为工作记忆缺陷的神经机制提供新的解释，并为 TIs 的机理解析提供新证据。

4）该研究可能为 SCZ 的工作记忆缺陷治疗提供新的治疗手段和理论支持，为未来的临床应用奠定基础。

4. 请简要说明解决问题的研究构想——将科学问题适当分解为若干小问题，构成解决问题的论证系统（限 100 字以内）。

答：研究构想分为三个部分：

（1）验证 TIs 对 SCZ 患者工作记忆缺陷的疗效，并与传统 tACS 手段比较。

（2）探索 TIs 疗效的脑区特异性，比较顶下小叶和背外侧前额叶的靶向效果。

（3）探究 TIs 改善工作记忆缺陷的神经机制，重点分析θ节律及θ-γ跨频耦合变化。θ振荡的 TIs 是否会引起θ-γ节律跨频耦合的改变？脑电层面的改变是否能够有力地支撑行为层面的改善？

5. 请简要说明建构的理论要点——以若干重要的变量间关系为支撑要点（限 100 字以内）。

答：理论要点包括：

（1）TIs 通过靶向刺激顶下小叶和背外侧前额叶，改善 SCZ 患者的工作记忆缺陷。

（2）TIs 可能通过改善增强大脑的θ节律，进而提升工作记忆表现提升相关，为 TIs 的神经震荡夹带理论提供直接性的证据。

（3）在工作记忆任务中，θ振荡的相位与γ振荡的幅值耦合可能与信息的编码和保持有关。TIs 可能可以通过影响θ节律与γ节律的跨频耦合改善工作记忆，来提供因果性的联系与证据，丰富跨频耦合理论在工作记忆中的关键角色。

6. 文题是否与基金项目名称相同？（本专栏不赞成文题与基金项目名称相同。一个研究项目不可能单凭一篇论述性的文章完成。文题与研究项目名称有差别，也可以为今后更多研究成果的发表预留足够的空间）

答：是

7. 摘要是否有实质性内容？（摘要作为一个被数据库收录的独立单位，应给读者实质性信息。应当包括，要研究解决的科学问题，解决问题的研究设想，建构的理论要点。）

答：是

8. 文中引用的文献与文后的参考文献是否一一对应？（建议使用 EndNote、NoteExpress 等软件来管理参考文献）

答：是

9. 是否请过同事对投稿进行挑剔性阅读？

答：是

10. 英文文题和摘要是否请英语好的专业人士把关？(最好请母语是英语的人把关。可先参照国外期刊上同类文章的写法, 不要写成中国式的英语。还要利用 WORD 中的拼写检查功能消灭拼写错误。)

答：是

11. 请到编辑部网站首页右侧“下载中心”下载并填写“稿件不涉密证明”，加盖通讯作者单位的保密办公章，把扫描件发至编辑部邮箱（jinzhan@psych.ac.cn）。如没有保密办公章，请加盖通讯作者的单位公章。是否已发邮件？

答：是

TIs 干预精神分裂症工作记忆缺陷有效性与脑区特异性及跨频耦合机制*

邓虎[1] 符艳冉[1] 吴刚[2]

（[1]北京回龙观医院北京大学回龙观临床医学院，北京，100096）

（[2]贵州省第二人民医院，贵阳，550004）

通讯作者：邓虎，E-mail: wangchundi@buaa.edu.cn；吴刚，E-mail: 738446124@qq.com .

摘要 工作记忆缺陷(WMD)是精神分裂症(SCZ)核心临床特征之一，它与顶下小叶和背外侧前额叶θ节律及跨频耦合密切关联。相比于传统 tACS 等脑节律调控手段，时间干涉刺激（TIs）具有靶向聚焦和诱导特定神经响应等特征，为通过精准节律调控改善工作记忆缺陷提供可能性。项目前期研究提示θ振荡 TIs 能有效改善精神分裂症患者和大鼠的工作记忆缺陷。本项目拟验证 TIs 临床干预有效性、脑区特异性并探索其作用机制。研究将入组 100 例首发精神分裂症患者，随机分成 4 组，分别予以靶向顶下小叶的θ振荡 TIs 和 tACS 及各自伪刺激，在干预前后收集行为与脑电数据，验证 TIs 干预精神分裂症的工作记忆缺陷有效性并对比 tACS 疗效。然后，通过对比背外侧前额叶和顶下小叶靶点的 TIs 效果探索其疗效的脑区特异性。最后，从跨频耦合等多角度探究行为改变的脑电机制。本项目实施有望为精神分裂症的工作记忆缺陷治疗提供新选择和理论支撑，为 TIs 干预工作记忆缺陷机理解析提供多维证据，奠定临床基础。

关键词 精神分裂症，工作记忆，时间干涉刺激，脑区特异性，跨频耦合

分类号：R749

收稿日期：2024-10-24
国家自然科学基金（82301693）；“登峰”人才培养计划（DFL20221701）
通信作者：邓虎，E-mail: wangchundi@buaa.edu.cn
吴刚，E-mail: 738446124@qq.com

1 问题提出

如何基于工作记忆的神经机制有效治疗工作记忆缺陷，是精神分裂症领域研究的前沿热点。精神分裂症（Schizophrenia，SCZ）是精神科临床最常见的重性疾病之一，在中国，人群中 SCZ 的终生患病率约 1%（Huang et al., 2019）。一般认为，SCZ 的临床特征主要涉及五个维度：阳性症状、阴性症状、认知功能损伤、情感症状和攻击敌意。其中认知功能损伤与患者的社会功能、疾病的远期结局密切相关，而工作记忆缺陷（Working Memory Deficit，WMD）是 SCZ 认知功能损伤最核心的表现之一（Aleman et al., 1999; Kochunov et al., 2019），顶下小叶（Inferior Parietal Lobe, IPL）和背外侧前额叶（Dorsolateral Prefrontal Cortex，DLPFC）等脑区的θ节律异常是 SCZ 患者 WMD 的可能机制（Barr et al., 2017; Hahn et al., 2018; Lynn & Sponheim, 2016; Moran & Hong, 2011; Senkowski & Gallinat, 2015; Smucny et al., 2022）。

工作记忆缺陷与长期愈后关系密切，对患者的远期预后及社会功能的恢复有着重要影响，但是目前缺乏有效的治疗手段。近年来，有学者提出时间干涉刺激（Temporal Interference stimulation，TIs）的技术（Grossman et al., 2017），也称为无创深部脑刺激技术。与传统的神经调控手段相比，TIs 在无创性、靶向聚焦性、诱导神经元产生特定频率响应上优势明显，这为 TIs 改善 SCZ 的 WMD 提供了可靠的理论基础。因此，探究 TIs 临床干预有效性、脑区特异性及其作用机制，对临床治疗和基础研究具有意义。

第一，确证 TIs 对 SCZ 的 WMD 的治疗有效性，可以为 SCZ 的临床治疗及其他精神疾病的精准调控提供新选择。首先，相较于其他无创神经调控手段，TIs 具备较好的空间分辨精度、靶向性和无创性，且提供了一种更为直接的诱导神经元按照特定频率响应的调控方式（Grossman et al., 2018）。因而，TIs 可在不影响其他脑区的前提下，实现无创靶向特定脑区的调节，并规避有创深部脑刺激开颅手术所带来的潜在风险。同时，其特殊的调控方式能使得靶脑区产生目标振荡频率的神经响应。但目前 TIs 对精神疾病 WMD 的改善作用是否类似于甚至是优于传统的经颅交流电刺激（transcranial Alternating Current Stimulation，tACS）仍未可知。因此，验证 TIs 对 SCZ 的 WMD 的临床疗效具备良好的创新性与先进性，临床意义较为突出。其次，TIs 能很好地避开传统手段需考虑的深度与聚焦性的权衡，在面向重大精神疾病临床治疗的精准调控需求时，具备较好的潜在临床价值。TIs 有效性的验证及机制探索的研究将不仅局限于 SCZ 患者的临床应用，这一模式将为其他重大脑疾病（抑郁症、物质成瘾、儿童抽动症等）基于精准神经调控的非药物治疗手段的开发及机制解析提供良好

的示范。

第二，靶向脑区特异性的探索是工作记忆神经调控领域的一个重要问题，IPL 与 DLPFC 两个脑区均与工作记忆行为密切相关。探究 TIs 在 IPL 与 DLPFC 两个脑区的调控效果上是否存在特异性及其机制，对理解两个脑区在 SCZ 工作记忆改善中的功能具有重要意义，并为传统的神经调控手段在目标脑区的选择方面提供新的线索。近年来，工作记忆的 tACS 调控效应受到多个方面因素的影响，其中最为重要的一个因素则是靶向脑区的特异性。以往相关研究提示，基于θ振荡频率的 tACS，在分别靶向额叶（DLPFC）或者顶叶（IPL）区域时，产生的工作记忆的改善效应有所不同（Grover et al., 2022; Samantha J Booth et al., 2022），证明了 tACS 干预的脑区特异性的存在。同时也有研究者认为 TIs 的神经机制与 tACS 可能存在一定相似性（Guo et al., 2023; Zhang et al., 2022），那么作为一个靶向性较强的技术，TIs 在干预 SCZ 的 WMD 是否依然存在靶向脑区的特异性仍有待进一步的验证。因此，有必要设计实验对 TIs 干预的脑区特异性进行探索，这对于厘清 IPL 和 DLPFC 在 SCZ 工作记忆改善中的角色与地位有着重要意义，可为工作记忆缺陷的调控及神经机制探索奠定基础。

第三，目前 TIs 调控行为的神经机制还有待探索。对比 TIs 调控前后的脑机制层面的变化，不仅能为 TIs 的神经机制解析提供新证据，而且也为 SCZ 工作记忆缺陷的神经机制探索奠定基础。近年来一些研究者发现，θ节律以及θ-γ节律的跨频耦合在 SCZ 患者的 WMD 中起到关键的作用（Adams et al., 2020; Barr et al., 2017; Lynn & Sponheim, 2016）；本研究的预实验及前期研究基础所提示的，基于θ振荡的 TIs 能够有效干预 SCZ 患者和大鼠模型的 WMD，这也说明了大脑中θ节律的重要性。因此，对比 TIs 调控前后的多个脑区活动、跨频耦合及脑区间协同作用机制的变化，可进一步探索 TIs 的多层面调控机制，考察 TIs 调控机理与 SCZ 的 WMD 神经机制的关联，并为 TIs 的机理解析提供新的证据，也为θ节律或者跨频耦合在工作记忆缺陷中的重要作用提供进一步的证据。

综上所述，确证基于θ振荡 TIs 对 SCZ 的 WMD 的治疗有效性和脑区特异性，并探索其神经机制，可为 SCZ 的临床治疗及其他精神疾病的精准调控提供新选择，有助于厘清 IPL 与 DLPFC 两个脑区在工作记忆改善中的异同及各自的角色，为 TIs 的调控机理解析和工作记忆机制探索提供新的证据和理论支撑。因此，从理论建构和实际运用的角度出发，对基于θ振荡的 TIs 对 SCZ 的 WMD 临床干预及作用机制的探索研究是非常必要的。

2TIs 研究现状与趋势

2.1 时间干涉刺激干预 SCZ 患者工作记忆缺陷具备有效性的依据

2.1.1TIs 的基本原理

2017 年，Grossman 等人提出了可以无创调控大脑深部核团的时间干涉刺激的技术理念（Grossman et al., 2017）。该调控方法的原理为：单纯高频的电场（>1000Hz）并不能引起神经元响应，如果同时施加两个高频电场，并且两电场的频率存在微小差异时（2000Hz 和 2010Hz），两电场互相干涉（叠加）区域的神经元就会以这个差异值的频率（包络频率：10Hz）被激活，并以几乎相同的频率开始发放。

在 TIs 的行为表现层面：研究者在使用 TIs 对小鼠的运动皮层进行调控时，可以引发小鼠前爪的活动，当改变包络频率（从 1Hz 到 15Hz）时，小鼠前爪的运动频率也会随之改变。研究者通过简单的物理建模和仿体实验验证了这种时间干涉刺激的概念，并且在活体上观察到了 TIs 使小鼠的神经元按照特定包络频率（例如：10Hz）进行发放的现象，而在电场路径上其他无关脑区则不会受到影响（Grossman et al., 2017）。

在 TIs 的物理机理层面：Mirzakhalili 等人探索 TIs 的生物物理原理的工作表明，离子通道介导的电流整流使得神经元对于 TIs 做出了特定频率的响应（Mirzakhalili et al., 2020）。Grossman 等人则认为是神经元细胞膜上所固有的低通滤波特性导致了 TIs 现象的出现（Grossman et al., 2017）。

在 TIs 的神经机制层面：以往的研究证据表明 TIs 的电场强度和电流强度无法实现让神经元直接产生动作电位的，而是通过阈下调控的方式借助于相位同步实现了对神经元反应的调控（Howell & McIntyre, 2021），这与传统的 tACS 手段在生物学机理上十分的相似（Guo et al., 2023; Tavakoli& Yun, 2017），而 tACS 也被证明了可以改善工作记忆（Samantha J Booth et al., 2022）。同时，也有研究者指出 TIs 能够引起锥体神经元的响应（Cao & Grover, 2020），而近期的研究也提示锥体神经元对于工作记忆而言是必须的，并且参与到了工作记忆的各个阶段中（Vogel et al., 2022）。因此，从这些角度出发，我们有理由推测 TIs 能够调控工作记忆行为。

2.1.2TIs 的安全性与聚焦性

在安全性方面：Rampersad 等人运用有限元方法对 TIs 在人脑内产生的电场进行仿真，结果表明 TIs 在深部脑区的电场强度与经颅交流电刺激相似，但对浅表区域产生的刺激较小（Rampersad et al., 2019）；实验人员采用清醒的小鼠进行 TIs 实验，24 小时后对小鼠使用 DNA 损伤标识物、小胶质细胞标识物等进行免疫组织化学检测，发现 TIs 并未改变神经元密度或细胞凋亡数，也未发现小胶质细胞和星形胶质细胞的失活等现象（Grossman et al., 2017）；最重要的是，国内外的研究者在健康人类被试上的实验均表明，采用常规的刺激参数（例如：2mA，20/70 Hz, 30 min），TIs 是安全的（Piao et al., 2022），并且引起的副作用较小且可耐受，TIs 引起的副作用和传统的 tACS 相似（Piao et al., 2022; Violante et al., 2022; Zhang et al., 2022）。这些研究均证明了 TIs 在临床运用上的安全性。

在聚焦性方面：有研究者针对电极设置与刺激参数进行了优化，并获得了更好的聚焦性与更大的电场强度（Cao & Grover, 2020），这保证了 TIs 在实际运用中的聚焦性。相较于单通道而言，多个通道的 TIs 能够使其聚焦性得到大幅提升（Song et al., 2021）。此外，一些研究还试图使用更先进的算法方法（例如人工神经网络）来设计 TIs 的刺激参数，从而在单个个体上实现更具聚焦性的刺激（Stoupis & Samaras, 2022）。例如，一项研究发现基于特定人工智能算法可以设计实现高聚焦性的 TIs 技术，从而有效且无创恢复视觉（C. Wang et al., 2021）。同时已经有研究者运用 TIs 来探寻癫痫病人的致病位点，并且可以诱发与植入型电极相同的行为反应和电生理学变化，这也证明了 TIs 在没有较多电极的情况下可实现对大脑局部区域的精准刺激，因此可用来精准定位癫痫病灶（Collavini et al., 2021）。因此，相较于传统的调控手段而言，TIs 在对目标靶区的靶向性和聚焦性是要优于 tACS 的。并且在保证安全性的前提下，在未来的研究中可以尝试对深部脑区进行聚焦性调控。

2.1.3TIs 调控个体行为的证据及与 tACS 等传统手段的对比

在运动功能改善方面：2022 年，Ma 等人的研究首次证明了在健康被试上，采用 20/70 Hz 的 TIs 能够提升个体的运动功能（Ma et al., 2021）。同时，来自另一个研究组的证据也表明，与经颅直流电刺激（transcranial Direct Current Stimulation，tDCS）类似，TIs 能够增加初级运动皮层和次级运动皮层之间的功能链接（Zhu et al., 2022）。相关研究证据也表明：靶向纹状体 80Hz 的 TIs 能够调节与运动学习相关的纹状体脑区的神经元的活动（Vassiliadis et al., 2024）。

在记忆能力的调控方面：以健康人类被试为研究对象，Grossman 所在研究团队的数据表明，长时间暴露于靶向海马脑区的 5Hz 的 TIs 可以改善记忆的准确度，并且运用仿真和实测证明了 TIs 调控海马脑区活动的可控性与靶向性，TIs 可以有效调控记忆任务中海马脑区的活动（Violante et al., 2023）。同时，Zhang 等人也证明了 TIs 可以调控健康人类被试在高任务难度下的工作记忆行为表现，并且与 tACS 产生的调控效果相似（Zhang et al., 2022）。综上所述，前人的研究证据表明，TIs 可以有效调控正常健康被试的行为，并且这种调控效果与传统的调控手段相同。需要注意的是：前人研究证据中所体现的 TIs 与传统手段在改善作用上的相似性，有可能是源于调控正常被试行为的天花板效应。

与 tACS 等传统的手段相比，TIs 具备较好的聚焦性和较高的空间分辨率，能实现对目标脑区的精准调控，并且在实现深部脑区的调节的同时又不影响皮层脑区；TIs 能避免作用范围的弥散性，更可控，靶向性更强。

因此，考虑到前述的 TIs 与 tACS 在调控机理上的相似性，结合已有研究披露的 TIs 在健康被试上的有效性，对 SCZ 的 WMD 临床干预而言，我们猜测 TIs 可以有效干预精神分裂症患者的工作记忆缺陷；同时，鉴于 TIs 在精准调控能力和靶向性方面要好于 tACS 以及正常被试调控的天花板效应等因素，我们猜测 TIs 在 SCZ 患者上的改善效应可能会优于 tACS。所以，在临床上运用 TIs 干预 SCZ 的工作记忆缺陷进行有效性验证，并探讨其背后的神经机制十分重要且迫切，TIs 可能是未来 SCZ 等神经精神疾病的临床治疗中非常有潜力的工具选择。

2.2 TIs 调控 SCZ 患者 WMD 可能存在脑区特异性的依据

2.2.1 SCZ 工作记忆缺陷的两个关键脑区（IPL 与 DLPFC）

工作记忆在各种高级认知功能中扮演着重要角色，Baddeley 和 Hitch 于 1974 年提出工作记忆是指认知过程中，在短时间内对信息进行存储和加工的一种能力，工作记忆一般被分为编码、保持和提取三个阶段（Baddeley & Hitch, 1974）。对工作记忆神经机制的分析表明，不同工作记忆任务(比如言语工作记忆任务与空间工作记忆任务)的激活脑区有所差异，但对这些研究的汇总分析则发现前额叶皮层和顶叶皮层在完成不同的工作记忆任务时都表现出一致的激活，因此顶叶皮层和前额叶皮层被认为在各种类型的工作记忆中都扮演着关键角色（Christophel et al., 2017）。

工作记忆缺陷被认为是SCZ的内表型特征之一。Hahn等人的研究也发现后顶叶皮质功能异常影响工作记忆存储，并且IPL等相关的后顶叶皮层区域的功能障碍是精神分裂症患者工作记忆存储缺陷的核心（Hahn et al., 2018）。静息态功能成像的研究也提示，SCZ患者工作记忆得分与后顶叶区域的分数低频振幅存在显著相关（Fryer et al., 2015）。

除了IPL的功能异常外，结构磁共振成像研究提示SCZ的工作记忆缺陷与前额叶的皮质体积及厚度、灰质神经突密度指数等研究参数的下降相关（Liu et al., 2019; Nazeri et al., 2017; Wheeler et al., 2014）。大部分有关工作记忆脑区功能的功能磁共振研究结果显示，工作记忆缺陷与前额叶尤其是DLPFC的功能异常相关（Van Snellenberg et al., 2016），主要表现为在工作记忆任务中DLPFC区域激活的异常。有关脑区功能连接的研究则提示SCZ的普遍特征表现为DLPFC与其他区域如海马、颞叶、IPL等功能连接的损害（Deserno et al., 2012; Fang et al., 2018）。

对SCZ患者WMD磁共振影像数据的元分析的结果也都提示：IPL和DLPFC这两个脑区在SCZ工作记忆缺陷中扮演着十分关键的角色（Daniel et al., 2016; Minzenberg et al., 2009; X. Wang et al., 2021; Wu & Jiang, 2020）。这也暗示着：如果以IPL和DLPFC两个脑区为靶向调控脑区，可能对SCZ工作记忆缺陷起到一定的改善作用。

2.2.2 θ节律在SCZ患者工作记忆缺陷中的关键角色

节律性的神经电活动是大脑认知功能的基础。无论是单个神经元的放电、神经元集群的活动还是神经网络的活动都呈现出一定的节律性，这种节律性的活动就被称为大脑神经节律（Uhlhaas & Singer, 2010）。大脑中一个非常重要的节律就是θ节律，一般认为θ节律的产生依赖于内侧隔核-海马神经环路的相互作用或者是海马区的中间神经元与锥体细胞局部的相互作用（Herweg et al., 2020）。同时，通过前额叶皮层等脑区与海马的连接或者神经网络中的联系，我们在前额叶皮层也能观察到明显的θ节律（Pignatelli et al., 2012）。研究发现θ节律与许多行为之间存在着对应关系，重要的是θ节律在记忆过程中起到关键作用（Herweg et al., 2020）。研究认为信息编码阶段中，θ节律的波峰相位与长时程增强对应；而在信息提取阶段，θ节律的波谷相位与长时程抑制对应，也就是说θ节律对突触可塑性的调节相对应（Hasselmo & Stern, 2014）。

对于工作记忆而言，顶叶θ节律在工作记忆的信息存储和信息操纵中均扮演着重要角色，

具体表现为工作记忆维持期间顶叶θ节律的幅值会随着记忆负荷和记忆任务需求的增加而增加（Palva & Palva, 2011; Sauseng et al., 2010）。除此之外，最近的一项研究则提示，DLPFC的θ节律与工作记忆中的信息的保持阶段有着密切联系（Brzezicka et al., 2019）。Griesmayr等人发现, 相比于简单记忆任务，高难度任务在工作记忆维持期间，DLPFC 区域的θ节律活动更为明显（Griesmayr et al., 2010）。

对于精神分裂症患者的相关研究均提示了：θ节律在顶叶和额叶区域的幅值异常和θ节律在脑区间的相位同步性异常等神经机制与 SCZ 工作记忆缺陷之间存在着非常强的联系（Adams et al., 2020; Moran & Hong, 2011）。尽管这些研究的结论不尽相同，但是都提示了一个很重要的信息：SCZ 患者的 IPL 和 DLPFC 两个关键脑区对θ节律调整能力低下（Lynn & Sponheim, 2016）。

2.2.3 θ 振荡的 tACS 调控工作记忆行为的脑区特异性

经颅交流电刺激作用机制是通过引起大脑神经振荡和诱导长期突触可塑性来调节大脑活动，进而调节认知过程（Elyamany et al., 2021）。节律性的 tACS 能够诱发被干预脑区相同频段的神经振荡活动。以正常的老年人群体为研究对象，Grover 等人证明了采用θ振荡的 tACS 在改善老年人的工作记忆时存在明显的脑区特异性。对 IPL 脑区的θ振荡的 tACS 可以有效改善老年人工作记忆，而对 DLPFC 脑区的θ振荡的 tACS 则不会引起老年人工作记忆的显著改善（Grover et al., 2022）。Jaušovec 等人也提供同样的证据，在工作记忆广度测试中利用θ振荡的 tACS 分别刺激健康被试的左侧顶叶和左侧额叶时, 结果发现与伪刺激条件相比，被试工作记忆存储能力的提高在刺激左侧顶叶时最为明显，而刺激额叶时并未发现上述效应（Jaušovec & Jaušovec, 2014; Jaušovec et al., 2014）。但是 Alekseichuk 等人却发现靶向额叶θ振荡的 tACS 也能调控工作记忆行为（Alekseichuk et al., 2016）。尽管上述研究证据在结论上存在着不一致的地方，Booth 等人的系统综述表明在大脑后端（Posterior）进行的θ振荡的 tACS 能够有效调控工作记忆，且为强证据；而在大脑前端（Anterior）进行的θ振荡的 tACS 的调控则不那么有效，要弱于后端（Booth et al., 2022）。

也就是说，上述研究表明θ振荡的 tACS 在调控工作记忆时存在脑区特异性，且后部（Posterior）脑区的调控效果要优于前部（Anterior）脑区效果。结合前面所述的 TIs 与 tACS 在神经机制层面和行为学层面的相似性，我们猜测，θ振荡 TIs 在分别靶向 IPL 和 DLPFC 脑区干预 SCZ 患者的 WMD 时，可能会存在脑区特异性。

但是有一点需要我们注意的是：关于 tACS 作为治疗 SCZ 工作记忆缺陷的潜在工具的相关研究仍处于起步阶段，而且其研究结果存在不同程度的争议。Hoy 等人发现在左侧 DLPFC 上 40 Hz 的 tACS 调控并未使 SCZ 患者的工作记忆行为发生改变（Hoy et al., 2016）。而另一个研究小组发现以θ振荡的 tACS 同时调控左侧 DLPFC 和左侧后顶叶区域能够改善工作记忆任务的表现，且持续五天的 tACS 刺激所引起的改善在 50 天后随访中仍可以被观察到（Sreeraj et al., 2017; Sreeraj et al., 2019）。但尚未有人运用θ振荡 tACS 靶向 IPL 脑区来改善 SCZ 患者的工作记忆缺陷，其调控效果也仍需进一步的验证。

综上所述，虽然 IPL 和 DLPFC 是 SCZ 患者工作记忆损伤的两个核心关键脑区，且以往研究也提示 SCZ 患者工作记忆损伤与 IPL 和 DLPFC 脑区在θ节律调整能力的低下密切相关，但基于θ振荡的 tACS 在调控工作记忆时存在脑区特异性（Posterior 脑区优于 Anterior 脑区）。结合前述的 TIs 与 tACS 的相似性，我们推测θ振荡的 TIs 在分别靶向 IPL 和 DLPFC 脑区调控 SCZ 患者 WMD 时可能会存在脑区特异性。

2.3 TIs 调控 SCZ 患者 WMD 可能的神经机制

根据频率信息的不同，大脑内神经节律按照其波段可以划分为 Delta（<4 Hz）节律，Theta（4~7 Hz）节律，Alpha（8~13 Hz）节律，Beta（14~30 Hz）节律和 Gamma（>30 Hz）节律（图 2A，但不同的研究划分略有差别）。除了大脑能够自发产生神经节律，我们也能够通过外界有节律的刺激（tACS/TMS 等）改变大脑内相应频段的神经节律性活动，引发相位锁定（Adaikkan & Tsai, 2020），这被称为“神经振荡夹带”现象（neural entrainment）。基于θ振荡的神经夹带导致大脑的θ节律发生改变，从而引起学习和工作记忆等高级脑功能改变的现象，在目前研究中得到了较多的关注，而θ振荡的 TIs 可能也是诱发神经振荡夹带现象的方法之一。但通过θ振荡的 TIs 干预 SCZ 患者工作记忆缺陷背后可能的神经机制仍有待进一步的探索。

以往脑电图和脑磁图相关的研究证据提示，θ振荡的 tACS 在调控工作记忆时，其背后的神经机制主要体现以下几个方面：

θ节律的幅值与能量：Vosskuhl 等人运用低于个体θ频率的 tACS 调控被试的工作记忆时，发现顶叶脑区的θ节律的能量显著增强（Vosskuhl et al., 2015）；而 Chander 等人的研究却表明 tACS 刺激会降低额中线区域的θ节律的能量（Chander et al., 2016）；Pahor 等人发现双侧

顶叶和右侧额顶区域θ振荡的 tACS 可以降低静息态θ节律的幅值（Pahor & Jaušovec, 2017）。虽然θ振荡的 tACS 引起的改变还存在诸多争议，但θ节律的幅值与能量是我们在探索 TIs 调控的神经机制时需要关注的一个潜在指标。

θ节律的相位同步性：θ节律的相位-相位同步能够有效地促进跨脑区的信息交流，Alekseichuk 等人却发现θ振荡的 tACS 会引起大脑网络全局θ相位同步性的增强（Alekseichuk et al., 2016），并且这一增强和工作记忆行为呈现正相关；Reinhart 等人在 2019 年的研究表明，高精度θ振荡的 tACS 会导致额叶和颞叶脑区之间的相位同步性的增强（Reinhart & Nguyen, 2019）。这些研究提示着我们，θ振荡的 tACS 可能会引起脑区间相位同步性的增强，这可能是 TIs 调控工作记忆行为的一个可能的脑电层面的改变。

2.3.1 θ 振荡的 tACS 调控行为的跨频耦合机制

除了θ节律之外，大脑的γ节律也被认为与个体行为之间存在着密切相关。例如：已有研究结果提示基于γ振荡的方形脉冲包络调制会影响小鼠的睡眠行为（Liu et al., 2021）。而对工作记忆而言，不同频率范围内的神经振荡原则上可以独立地工作、运行，但是实验中发现它们可能会同时出现，进而相互调节、相互作用。这种神经振荡在不同频段之间存在动态耦合关系被称为跨频耦合（cross-frequency coupling，CFC）。越来越多的研究发现跨频耦合在工作记忆中扮演着十分关键的角色（Abubaker et al., 2021）。跨频耦合通常包括相位-幅值耦合（phase-amplitude coupling，PAC）、相位-相位耦合、幅值-幅值耦合。

相位-幅值耦合：在工作记忆任务中，PAC 是一个至关重要的耦合关系。PAC 指的是一个低频振荡的相位和一个高频振荡的幅值具有相位同步的现象，脑区内部的 PAC 反映的是脑区的信息加工整合能力。这其中θ-γ节律的 PAC 与工作记忆非常相关（Senkowski & Gallinat, 2015），通过在θ振荡的波峰或波谷之间同步叠加γ振荡可以使得工作记忆中的多个对象可以被同时保持。研究者认为耦合在θ振荡单个周期中的γ振荡的个数代表了工作记忆项目的个数，如果θ振荡的周期越长，频率越慢，那么能够耦合γ振荡的个数就会越多，工作记忆的容量就会越大（Lisman, 2010; Lisman & Buzsáki, 2008; Lisman & Jensen, 2013）。

Vosskuhl 等人通过 tACS 降低个体θ节律的频率，从而使得耦合的γ振荡的个数增加，发现了被试的工作记忆容量增加（Vosskuhl et al., 2015）；Wolinski 等人则更进一步证实了这个理论，他们发现使用 4Hz 振荡的 tACS 可以增加工作记忆容量，相反 7 Hz 振荡的 tACS

则会降低工作记忆容量（Wolinski et al., 2018）。Bender 等人也提供了相关证据，4Hz 振荡的 tACS 可以提升个体在高任务难度下的工作记忆表现（Bender et al., 2019）。2022 年，Grover 等人采用 4Hz 振荡的 tACS 在靶向老年人的 IPL 脑区时可以显著改善老年人的工作记忆行为（Grover et al., 2022）。这些证据指向一个重要结论，4Hz 振荡靶向 IPL 脑区的 tACS 有助于通过跨频耦合来改善工作记忆行为，提示了跨频耦合在 WMD 中的重要性。

同时，从工作记忆的神经机制角度来看：近些年来，越来越多的研究者认为 PAC，尤其是θ与γ节律的 PAC 异常是 SCZ、老年人等群体工作记忆缺陷的一个很重要的原因（Abubaker et al., 2021; Barr et al., 2017; Lynn & Sponheim, 2016; Reinhart & Nguyen, 2019; Senkowski & Gallinat, 2015）。结合前面所述的 TIs 调控机制上与 tACS 的相似性，我们猜测通过给予 4Hzθ振荡的 TIs 刺激可能会恢复 SCZ 患者脑区的 PAC 异常，进而 PAC 的改变作为神经机制显著改善 SCZ 患者的工作记忆缺陷，但这个推测有待通过实验来进行验证。

为了能够验证跨频耦合理论模型的可解释性，而且前述的大量研究证据都提示低频θ振荡（4 Hz）有助于 SCZ 患者的工作记忆改善。因此，研究选择了 4 Hz 作为θ振荡 TIs 的频率来改善 SCZ 患者 WMD。

综上，θ节律的异常以及θ-γ节律的跨频耦合机制在工作记忆行为中都发挥着非常重要的作用，但 TIs 能否通过上述神经机制显著改善 SCZ 患者的工作记忆缺陷还不清楚，并且行为的改变能否被前述的神经机制所支撑，仍需要实验证据的支持和论证。

3 研究构想

在运用θ振荡的 TIs 刺激来改善 SCZ 患者的 WMD 时，有以下三个方面值得进行研究与探索：

第一，TIs 作为目前国际上一种前沿的新型神经调控技术，在无创性、靶向和聚焦性、诱导神经元集群产生特定响应上都有着较大的优势，可规避传统调控手段的不足，但其在 SCZ 患者工作记忆缺陷的干预有效性方面仍有待验证，并且其改善效果是否会与传统的 tACS 的疗效存在显著差异尚不清楚。

第二，对基于θ振荡 TIs 在分别靶向 IPL 和 DLPFC 脑区来改善 SCZ 患者工作记忆缺陷时，其改善效果是否存在脑区特异性还不明确，采用θ振荡的 TIs 究竟是在靶向 DLPFC 脑区

时改善效果更强，还是在靶向 IPL 脑区时改善效果更强，仍有待进一步探索。

第三，θ振荡的 TIs 调控 SCZ 患者 WMD 的神经机制还不清晰，TIs 调控 WMD 是引起了脑区内θ节律能量的改变、脑区间相位同步性的改变，还是引起了θ-γ节律跨频耦合强度的变化仍有待进一步探索，TIs 的调控机理与工作记忆缺陷机制的解析需要证据的支撑。

第四，考虑到 SCZ 患者异质性等因素的影响，本项目也将从临床干预手段交叉试验的角度进行自身对照，来进一步确证对比 TIs 与 tACS 的临床疗效。

TIs 对精神疾病临床症状的干预有效性研究，对于疾病的临床治疗干预有着重要意义和应用价值。所以，非常有必要采取适当的实验研究来开展 TIs 对 SCZ 工作记忆缺陷的疗效验证，探索其疗效是否存在脑区特异性，并进一步揭示 TIs 治疗工作记忆缺陷的神经机制。

因此，在以往研究的基础上，本研究运用θ振荡（4Hz）的 TIs 和θ振荡（4Hz）的 tACS 靶向顶叶皮层的 IPL 脑区，配合伪刺激组来确证 TIs 干预 SCZ 患者工作记忆缺陷的临床疗效，并与传统手段进行对比；其次，本研究也将运用θ振荡（4Hz）的 TIs 靶向额叶皮层的 DLPFC 脑区，以揭示 TIs 对 SCZ 患者工作记忆缺陷的改善是否存在脑区特异性；最后，采用脑电图监测 TIs 调控前后患者基于工作记忆行为学脑电的改变，以探索 TIs 改善工作记忆的神经机制和 SCZ 工作记忆缺陷的潜在机理。此外，鉴于精神分裂症患者脑结构个体差异较大，本项目在实施过程中将采用个体建模。

综上，本项目将从行为学层面与神经机制两个层面展开，具体来说分为如下四项研究内容：

3.1 研究 1: θ振荡 TIs 对 SCZ 患者工作记忆缺陷的干预有效性及疗效对比

采用随机对照研究，以视觉工作记忆中最常用的经典行为范式：样本延迟匹配任务（Delayed matching to sample，DMS）作为 SCZ 患者工作记忆行为和认知功能的评估手段并同时结合脑电图记录、临床量表评估收集多维度数据，纳入 18-55 岁的 100 例首发精神分裂症患者作为研究对象，随机平均分配至不同实验组别。研究将设置 TIs 组（4 Hz）、tACS 刺激组（4 Hz）、TIs 伪刺激组及 tACS 伪刺激组共四个组别，靶向 IPL 脑区（Brodmann area 40，BA40）。项目将从 SCZ 患者的认知功能成套测验评估以及 DMS 的行为学变化等多维度交叉验证评估θ振荡 TIs 对 SCZ 患者的工作记忆缺陷的疗效，然后对比θ振荡 tACS 组的行

为学改变，验证θ振荡 TIs 的改善疗效是否与θ振荡 tACS 的改善疗效之间存在显著差异。与健康人群相比，SCZ 患者的病灶位置、疾病程度或临床特征不同，个体脑模差异性较大，这可能会对 TIs 的靶向性、聚焦性和电流衰减产生较大程度影响。因此，在 TIs 干预实施中，本项目将采用 SimNIBS 软件导入每个 SCZ 患者核磁扫描形成的个体化影像数据，完成个体化建模；个性化建模完成后，本项目将结合 HD-target 软件给予的初步刺激参数，通过在 SimNIBS 软件代码的编写，不停迭代更新来实现个性化电极位置、电流强度等刺激参数的最优配置。在样本延迟匹配任务设计时，我们设计了不同难度的工作记忆任务，以此来考察θ振荡的 TIs 和 tACS 的疗效是否均适用于所有任务难度条件，为机制的解析提供线索，使其更加具备针对性；此外，设置不同任务难度可以避免行为学中可能出现的“天花板效应”对治疗效果产生的干扰。

3.2 研究 2: TIs 改善 SCZ 患者工作记忆缺陷的脑区特异性

以研究一为基础，研究二依然采用随机对照研究，运用 DMS 任务并同时结合脑电图记录、临床量表评估收集多维度数据，纳入 50 例首发 SCZ 患者作为研究对象，随机平均分配至 TIs 组（4 Hz）和 TIs 伪刺激组，但研究二选择靶向 DLPFC（BA9）脑区。因此，研究二将结合研究一中靶向 IPL 脑区 TIs 的临床疗效，来验证 TIs 改善 SCZ 患者 WMD 时是否存在脑区特异性。

3.3 研究 3：TIs 改善 SCZ 患者工作记忆缺陷的神经机制

研究三将运用研究一与研究二中所采集到脑电记录数据，对比分析脑区 θ 振荡的能量，脑区间 θ 节律相位同步性以及 θ－γ 的跨频耦合等多个指标在 TIs 调控前后的改变，同时对比分析前述指标的变化情况在组间是否存在显著差别，考察脑电数据的变化与行为层面改变之间的对应关系，来解析 TIs 调控 SCZ 患者工作记忆行为的神经机制，并探索脑电层面的改变能否有效支撑行为层面的改变。

3.4 研究 4：TIs 与 tACS 改善 SCZ 患者工作记忆缺陷的交叉试验

为了能有效避免 SCZ 患者的异质性因素带来的影响，研究四将新纳入 50 例首发 SCZ 患者作为研究对象，平均分配至 2 组，其中一组临床患者首先接受 TIs 的干预治疗，随后接受 tACS 的干预治疗。我们将在三个关键时间点——基线、TIs 治疗结束以及 tACS 治疗结束时，对患者进行认知功能成套测验评估以及 DMS 的行为学变化等多维度进行自身对比，评

估 TIs 与 tACS 对 SCZ 患者的工作记忆缺陷的疗效。同时，另外一组临床患者先行接受 tACS 的干预治疗，随后进行 TIs 的治疗，同样也在上述三个时间节点进行对应评估，以平衡干预顺序对试验结果的影响。

4 理论建构与创新

4.1 TIs：神经调控干预手段的创新

目前对于 SCZ 临床患者的认知功能障碍乃至工作记忆缺陷的治疗上，药物治疗总体疗效有限，缺少有效治疗 SCZ 患者工作记忆缺陷的药物。而在物理调控方面，各项技术干预的效果不尽理想：tDCS 因作用靶部位弥散导致调控效果不一；tACS 干预的临床疗效和机制仍需探索，且碍于空间分辨率不足和无法靶向深层脑区导致临床运用面临挑战；TMS 则因效应微弱，对主试要求较高，存在诱发癫痫风险需进一步优化。TIs 作为当今国际前沿、热门的新兴神经调控技术具备了无创性、靶向和聚焦性、诱导神经元产生特定频率响应的有效性等多个维度的优势，且本研究前期开展的临床预实验和动物实验对这一技术的疗效验证给出了强有力的证据支撑。因此，本项目采用 TIs 技术干预 SCZ 临床患者的工作记忆缺陷并与传统的 tACS 疗效进行对比，治疗效果确切且前景乐观。运用最新的 TIs 技术干预 SCZ 工作记忆缺陷并进行疗效验证是本研究的特色，且目前尚无单独使用 TIs 对 SCZ 的 WMD 进行临床干预并与传统手段对比疗效的研究，项目具有较强的创新性和先进性。同时，本研究也将验证θ振荡 tACS 干预 SCZ 工作记忆缺陷的疗效，在此之前仅有两篇有关此方面的个案报告。

4.2 脑区特异性的研究与基于跨频耦合的机制解析

脑区特异性：近些年来，额叶皮层和顶叶皮层，θ振荡与γ振荡，其所代表的是神经调控手段在改善工作记忆行为方面是否存在频率和位置特异性这一国际前沿研究热点问题，尤其是顶叶皮层的低频θ振荡是否可以有效改善工作记忆行为。这一研究问题的阐明对工作记忆的干预研究有着十分重要的意义。但目前尚缺乏 TIs 在调控 SCZ 工作记忆缺陷时存在脑区特异性的证据。因此，通过 TIs 这一神经调控手段干预不同脑区之间的神经振荡节律，建立脑区—θ节律—工作记忆行为之间的因果关系。一方面既有助于厘清 IPL 脑区和 DLPFC 脑区参与工作记忆加工的程度和角色；另一方面也可以为未来 TIs 技术干预工作记忆缺陷的方向提供证据支持，对 SCZ 的临床物理治疗意义和创新性突出。

跨频耦合理论：本项目采用特定的较低频率（4 Hz）的θ振荡的 TIs 技术来改善工作记忆缺陷，结合工作记忆行为学范式，从多个分析指标角度（脑区的节律与跨频耦合，以及脑区间相位同步）解析神经机制。有助于验证跨频耦合机制异常（θ振荡频率越高，单位周期内耦合γ振荡的个数越少，工作记忆容量越小）与工作记忆缺陷之间的角色关系，为工作记忆在跨频耦合方面的理论构建提供关联性证据，并为其他神经调控手段的机理解析提供理论参考，是较为重要的创新点。

4.3 临床及基础研究的应用前景的创新

临床应用拓展上：本项目以精神分裂症为出发点，在 TIs 技术对精神分裂症的疗效验证后，项目的整体研究方案与思路可扩展至其他重大脑疾病的研究，比如抑郁症、物质成瘾、儿童抽动症等等。这一模式为其他重大疾病基于无创深部脑刺激的开发提供了良好的示范，为疾病早期识别指标体系的建立提供依据，为这些疾病的反馈调节和个性化诊疗提供解决方案。

基础研究上：一方面，TIs 技术有效性的验证及机制探索的研究能够为 TIs 技术诱导神经元激活提供临床验证的证据；另一方面，在 tACS、TMS 等常规手段之外，其提供了一种新的神经调控手段，为注意、学习行为、情绪改善等方面的干预调控和机制解析等基础研究提供较为直接的因果论证和有效手段。

靶向深部脑区的拓展上：需要值得注意的是，针对额叶与顶叶等浅层脑区来说，与 tACS 相比，TIs 技术聚焦性和靶向性的优势较弱，其在电场模拟计算难度则更高，差频电场所形成包络波位置/强度等个体差异性较大。同时，从相位协同刺激及多脑区同步刺激的角度来说，传统的 tACS 已经在工作记忆的调控上实现了针对相位、频率和多脑区同步的高精度调控，但 TIs 却无法实现。但在靶向深部脑区（如海马、基底神经节等相关脑区）进行临床干预时，TIs 作为一种无创脑刺激技术，确实具有强烈而鲜明的调控优势。因此本项目旨在初步验证 TIs 这一技术靶向浅层脑区治疗 SCZ 患者工作记忆缺陷时是有效的，并与传统的 tACS 手段进行临床疗效的对比，提供一种新治疗方法与治疗手段的可行性。这也为未来将靶向脑区扩展至深部脑区（如海马，前扣带回）展开进一步研究可能提升临床疗效提供了参考。可在保证安全的前提下，提升其精准度和聚焦性，有助于提高神经调控的效率，以期在使用无创手段的条件下可以接近甚至是达到有创深部脑刺激的效果。综上，采用 TIs 技术干预工作记忆缺陷的有效性验证、脑区特异性探索和机制解析为 SCZ 的临床提供了基于机制的、颇

具潜力的、新的靶向无创治疗手段和理论支撑，奠定 TIs 临床运用基础；有助于厘清 IPL 脑区和 DLPFC 脑区及跨频耦合理论在 SCZ 工作记忆改善中的角色；可推广至临床其他重大脑疾病治疗，前景确切且乐观；并为基础研究提供了新的调控方式和目标脑区的参考。以此为出发点，本项目有望为 SCZ 等重大脑疾病的临床治疗提供新的方案，具备潜在治疗应用价值，同时为脑机制的探索等基础研究提供新的工具、新的证据和新的视角。

参考文献

Abubaker, M., Al Qasem, W., & Kvasnak, E. (2021). Working Memory and Cross-Frequency Coupling of Neuronal Oscillations. *Frontiers in Psychology*, *12*.

Adaikkan, C., & Tsai, L. H. (2020). Gamma Entrainment: Impact on Neurocircuits, Glia, and Therapeutic Opportunities. *Trends in Neurosciences*, *43*(1), 24 −41.

Adams, R. A., Bush, D., Zheng, F. F., Meyer, S. S., Kaplan, R., Orfanos, S., . . . Burgess, N. (2020). Impaired theta phase coupling underlies frontotemporal dysconnectivity in schizophrenia. *Brain*, *143*, 1261−1277.

Alekseichuk, I., Turi, Z., Amador de Lara, G., Antal, A., & Paulus, W. (2016). Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex. *Current Biology*, *26*(12), 1513−1521.

Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, *156*(9), 1358−1366.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47−89). Elsevier.

Barr, M. S., Rajji, T. K., Zomorrodi, R., Radhu, N., George, T. P., Blumberger, D. M., & Daskalakis, Z. J. (2017). Impaired theta-gamma coupling during working memory performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *189*, 104−110.

Bender, M., Romei, V., & Sauseng, P. (2019). Slow Theta tACS of the Right Parietal Cortex Enhances Contralateral Visual Working Memory Capacity. *Brain Topogr*, *32*(3), 477−481.

Booth, S. J., Taylor, J. R., Brown, L. J. E., & Pobric, G. (2022). The effects of transcranial alternating current stimulation on memory performance in healthy adults: A systematic review. *Cortex*, *147*, 112−139.

Brzezicka, A., Kaminski, J., Reed, C. M., Chung, J. M., Mamelak, A. N., & Rutishauser, U. (2019). Working Memory Load-related Theta Power Decreases in Dorsolateral Prefrontal Cortex Predict Individual Differences in Performance. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *31*(9), 1290−1307.

Cao, J. M., & Grover, P. (2020). STIMULUS: Noninvasive Dynamic Patterns of Neurostimulation Using Spatio-Temporal Interference. *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*, *67*(3), 726−737.

Chander, B. S., Witkowski, M., Braun, C., Robinson, S. E., Born, J., Cohen, L. G., . . . Soekadar, S. R. (2016). tACS Phase Locking of Frontal Midline Theta Oscillations Disrupts Working Memory Performance. *Front Cell Neurosci*, *10*, 120.

Christophel, T. B., Klink, P. C., Spitzer, B., Roelfsema, P. R., & Haynes, J. D. (2017). The Distributed Nature of Working Memory. *Trends Cogn Sci*, *21*(2), 111−124.

Collavini, S., Fernández-Corazza, M., Oddo, S., Princich, J. P., Kochen, S., & Muravchik, C. H. (2021). Improvements on spatial coverage and focality of deep brain stimulation in pre-surgical epilepsy mapping. *Journal of Neural Engineering*, *18*(4).

Daniel, T. A., Katz, J. S., & Robinson, J. L. (2016). Delayed match-to-sample in working memory: A BrainMap meta-analysis. *Biological Psychology*, *120*, 10−20.

Deserno, L., Sterzer, P., Wustenberg, T., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2012). Reduced Prefrontal-Parietal Effective Connectivity and Working Memory Deficits in Schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, *32*(1), 12−20.

Elyamany, O., Leicht, G., Herrmann, C. S., & Mulert, C. (2021). Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *271*(1), 135−156.

Fang, X. J., Wang, Y. L., Cheng, L. Q., Zhang, Y. C., Zhou, Y., Wu, S. H., . . . Jiang, T. Z. (2018). Prefrontal

dysconnectivity links to working memory deficit in first-episode schizophrenia. *Brain Imaging and Behavior*, *12*(2), 335−344.

Fryer, S. L., Roach, B. J., Ford, J. M., Turner, J. A., van Erp, T. G., Voyvodic, J., . . . Mathalon, D. H. (2015). Relating Intrinsic Low-Frequency BOLD Cortical Oscillations to Cognition in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *40*(12), 2705−2714.

Griesmayr, B., Gruber, W. R., Klimesch, W., & Sauseng, P. (2010). Human frontal midline theta and its synchronization to gamma during a verbal delayed match to sample task. *Neurobiology of Learning and Memory*, *93*(2), 208−215.

Grossman, N., Bono, D., Dedic, N., Kodandaramaiah, S. B., Rudenko, A., Suk, H. J., . . . Boyden, E. S. (2017). Noninvasive Deep Brain Stimulation via Temporally Interfering Electric Fields. *Cell*, *169*(6), 1029−1041.

Grossman, N., Okun, M. S., & Boyden, E. S. (2018). Translating Temporal Interference Brain Stimulation to Treat Neurological and Psychiatric Conditions. *JAMA Neurol*, *75*(11), 1307−1308.

Grover, S., Wen, W., Viswanathan, V., Gill, C. T., & Reinhart, R. M. G. (2022). Long-lasting, dissociable improvements in working memory and long-term memory in older adults with repetitive neuromodulation. *Nature Neuroscience*, *25*(9), 1237−1246.

Guo, W., He, Y., Zhang, W., Sun, Y., Wang, J., Liu, S., & Ming, D. (2023). A novel non-invasive brain stimulation technique: "Temporally interfering electrical stimulation". *Front Neurosci*, *17*, 1092539.

Hahn, B., Robinson, B. M., Leonard, C. J., Luck, S. J., & Gold, J. M. (2018). Posterior Parietal Cortex Dysfunction Is Central to Working Memory Storage and Broad Cognitive Deficits in Schizophrenia. *J Neurosci*, *38*(39), 8378−8387.

Hasselmo, M. E., & Stern, C. E. (2014). Theta rhythm and the encoding and retrieval of space and time. *Neuroimage*, *85*, 656−666.

Herweg, N. A., Solomon, E. A., & Kahana, M. J. (2020). Theta Oscillations in Human Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *24*(3), 208−227.

Howell, B., & McIntyre, C. C. (2021). Feasibility of Interferential and Pulsed Transcranial Electrical Stimulation for Neuromodulation at the Human Scale. *Neuromodulation*, *24*(5), 843−853.

Hoy, K. E., Whitty, D., Bailey, N., & Fitzgerald, P. B. (2016). Preliminary investigation of the effects of gamma-tACS on working memory in schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)*, *123*(10), 1205−1212.

Huang, Y. Q., Wang, Y., Wang, H., Liu, Z. R., Yu, X., Yan, J., . . . Wu, Y. (2019). Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, *6*(3), 211−224.

Jaušovec, N., & Jaušovec, K. (2014). Increasing working memory capacity with theta transcranial alternating current stimulation (tACS). *Biological Psychology*, *96*, 42−47.

Jaušovec, N., Jaušovec, K., & Pahor, A. (2014). The influence of theta transcranial alternating current stimulation (tACS) on working memory storage and processing functions. *Acta Psychologica*, *146*, 1−6.

Kochunov, P., Huang, J., Chen, S., Li, Y., Tan, S., Fan, F., . . . Hong, L. E. (2019). White Matter in Schizophrenia Treatment Resistance. *Am J Psychiatry*, *176*(10), 829−838.

Lisman, J. (2010). Working memory: the importance of theta and gamma oscillations. *Current Biology*, *20*(11), R490−492.

Lisman, J., & Buzsáki, G. (2008). A neural coding scheme formed by the combined function of gamma and theta oscillations. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(5), 974−980.

Lisman, J. E., & Jensen, O. (2013). The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron*, *77*(6), 1002−1016.

Liu, L., Deng, H., Tang, X., Lu, Y., Zhou, J., Wang, X., . . . Shi, Y. (2021). Specific electromagnetic radiation in the wireless signal range increases wakefulness in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *118*(31).

Liu, S. F., Wang, H. Y., Song, M., Lv, L. X., Cui, Y., Liu, Y., . . . Sui, J. (2019). Linked 4-Way Multimodal Brain Differences in Schizophrenia in a Large Chinese Han Population. *Schizophrenia Bulletin*, *45*(2), 436−449.

Lynn, P. A., & Sponheim, S. R. (2016). Disturbed theta and gamma coupling as a potential mechanism for visuospatial working memory dysfunction in people with schizophrenia. *Neuropsychiatric Electrophysiology*, *2*(7), 1.

Ma, R., Xia, X., Zhang, W., Lu, Z., Wu, Q., Cui, J., . . . Zhang, X. (2021). High Gamma and Beta Temporal Interference Stimulation in the Human Motor Cortex Improves Motor Functions. *Front Neurosci*, *15*, 800436.

Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *66*(8), 811−822.

Mirzakhalili, E., Barra, B., Capogrosso, M., & Lempka, S. F. (2020). Biophysics of Temporal Interference Stimulation. *Cell Systems*, *11*(6), 557−572.

Moran, L. V., & Hong, L. E. (2011). High vs low frequency neural oscillations in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *37*(4), 659−663.

Nazeri, A., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Levesque, M. L., Pipitone, J., Stefanik, L., . . . Voineskos, A. N. (2017). Gray Matter Neuritic Microstructure Deficits in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, *82*(10), 726−736.

Pahor, A., & Jaušovec, N. (2017). The Effects of Theta and Gamma tACS on Working Memory and Electrophysiology. *Front Hum Neurosci*, *11*, 651.

Palva, S., & Palva, J. M. (2011). Functional roles of alpha-band phase synchronization in local and large-scale cortical networks. *Front Psychol*, *2*, 204.

Piao, Y., Ma, R., Weng, Y., Fan, C., Xia, X., Zhang, W., . . . Zhang, X. (2022). Safety Evaluation of Employing Temporal Interference Transcranial Alternating Current Stimulation in Human Studies. *Brain Sci*, *12*(9).

Pignatelli, M., Beyeler, A., & Leinekugel, X. (2012). Neural circuits underlying the generation of theta oscillations. *Journal of Physiology-Paris*, *106*(3−4), 81−92.

Rampersad, S., Roig-Solvas, B., Yarossi, M., Kulkarni, P. P., Santarnecchi, E., Dorval, A. D., & Brooks, D. H. (2019). Prospects for transcranial temporal interference stimulation in humans: A computational study. *Neuroimage*, *202*.

Reinhart, R. M. G., & Nguyen, J. A. (2019). Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nature Neuroscience*, *22*(5), 820.

Samantha J Booth, Jason R Taylor, Laura J E Brown, & Pobric, G. (2022). The effects of transcranial alternating current stimulation on memory performance in healthy adults: A systematic review.

Sauseng, P., Griesmayr, B., Freunberger, R., & Klimesch, W. (2010). Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(7), 1015−1022.

Senkowski, D., & Gallinat, J. (2015). Dysfunctional Prefrontal Gamma-Band Oscillations Reflect Working Memory and Other Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *77*(12), 1010−1019.

Smucny, J., Dienel, S. J., Lewis, D. A., & Carter, C. S. (2022). Mechanisms underlying dorsolateral prefrontal cortex contributions to cognitive dysfunction in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *47*(1), 292−308.

Song, X., Zhao, X., Li, X., Liu, S., & Ming, D. (2021). Multi-channel transcranial temporally interfering stimulation (tTIS): application to living mice brain. *Journal of Neural Engineering*, *18*(3).

Sreeraj, V. S., Shanbhag, V., Nawani, H., Shivakumar, V., Damodharan, D., Bose, A., . . . Venkatasubramanian, G.

(2017). Feasibility of Online Neuromodulation Using Transcranial Alternating Current Stimulation in Schizophrenia. *Indian J Psychol Med*, *39*(1), 92−95.

Sreeraj, V. S., Shivakumar, V., Sowmya, S., Bose, A., Nawani, H., Narayanaswamy, J. C., & Venkatasubramanian, G. (2019). Online Theta Frequency Transcranial Alternating Current Stimulation for Cognitive Remediation in Schizophrenia A Case Report and Review of Literature. *Journal of Ect*, *35*(2), 139−143.

Stoupis, D., & Samaras, T. (2022). Non-invasive stimulation with temporal interference: optimization of the electric field deep in the brain with the use of a genetic algorithm. *Journal of Neural Engineering*, *19*(5).

Tavakoli, A. V., & Yun, K. (2017). Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Mechanisms and Protocols. *Front Cell Neurosci*, *11*, 214.

Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(2), 100−113.

Van Snellenberg, J. X., Girgis, R. R., Horga, G., van de Giessen, E., Slifstein, M., Ojeil, N., . . . Abi-Dargham, A. (2016). Mechanisms of Working Memory Impairment in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *80*(8), 617−626.

Vassiliadis, P., Beanato, E., Popa, T., Windel, F., Morishita, T., Neufeld, E., ... & Hummel, F. C. (2024). Non-invasive stimulation of the human striatum disrupts reinforcement learning of motor skills. *Nature Human Behaviour,* 1−18.

Violante, I. R., Alania, K., Cassarà, A. M., Neufeld, E., Acerbo, E., Carron, R., ... & Grossman, N. (2023). Non-invasivetemporal interference electrical stimulation of the human hippocampus.*Nature neuroscience*, *26*(11), 1994−2004.

Vogel, P., Hahn, J., Duvarci, S., & Sigurdsson, T. (2022). Prefrontal pyramidal neurons are critical for all phases of working memory. *Cell Rep*, *39*(2), 110659.

Vosskuhl, J., Huster, R. J., & Herrmann, C. S. (2015). Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Front Hum Neurosci*, *9*, 257.

Wang, C., Deng, H., & Kuang, S. (2021). Restoring Vision Naturally and Noninvasively. *Neurosci Bull*, *37*(11), 1642−1644.

Wang, X., Cheng, B., Roberts, N., Wang, S., Luo, Y., Tian, F., & Yue, S. (2021). Shared and distinct brain fMRI response during performance of working memory tasks in adult patients with schizophrenia and major depressive disorder. *Hum Brain Mapp*, *42*(16), 5458−5476.

Wheeler, A. L., Chakravarty, M. M., Lerch, J. P., Pipitone, J., Daskalakis, Z. J., Rajji, T. K., . . . Voineskos, A. N. (2014). Disrupted prefrontal interhemispheric structural coupling in schizophrenia related to working memory performance. *Schizophr Bull*, *40*(4), 914−924.

Wolinski, N., Cooper, N. R., Sauseng, P., & Romei, V. (2018). The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLoS Biol*, *16*(3), e2005348.

Wu, D., & Jiang, T. (2020). Schizophrenia-related abnormalities in the triple network: a meta-analysis of working memory studies. *Brain Imaging Behav*, *14*(4), 971−980.

Zhang, Y., Zhou, Z., Zhou, J., Qian, Z., Lü, J., Li, L., & Liu, Y. (2022). Temporal interference stimulation targeting right frontoparietal areas enhances working memory in healthy individuals. *Front Hum Neurosci*, *16*, 918470.

Zhu, Z., Xiong, Y., Chen, Y., Jiang, Y., Qian, Z., Lu, J., . . . Zhuang, J. (2022). Temporal Interference (TI) Stimulation Boosts Functional Connectivity in Human Motor Cortex: A Comparison Study with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Neural Plast*, *2022*, 7605046.

Effectiveness of TIs intervention for Working Memory Deficits in Schizophrenia with Brain Region Specificity and Cross-Frequency Coupling Mechanisms

DENG Hu[1], FU Yanran[1], WU Gang[2]

([1]*Peking University Huilongguan Clinical Medical School, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing*100096, *China*)

([2]*The Second People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang*550004, *China*)

Abstract: Working memory deficit (WMD) represents a pivotal clinical feature of schizophrenia (SCZ). The mechanisms of theta oscillation and cross-frequency coupling in the inferior parietal lobule (IPL) and dorsolateral prefrontal lobe (DLPFC) are closely associated with WMD. Previous neuromodulation tools, such as transcranial alternating current stimulation (tACS), have been demonstrated to be inadequate in terms of both focality and treatment efficacy in the context of working memory improvement. Temporal interference stimulation (TIs), which has high focality and the capacity to induce specific neural oscillations, offers a potential avenue for precise intervention in the improvement of WMD. The preliminary results of this project indicated that theta oscillation of TIs was an effective intervention for improving WMD in SCZ patients and rats. The objective of this project is to provide evidence to verify the effectiveness, brain region specificity and cross-frequency coupling mechanism of clinical intervention for TIs. The study will randomly assign 100 patients with first-episode schizophrenia to one of four groups. Each group will receive a different intervention: theta oscillation of TIs, theta oscillation of tACS, pseudo-stimulation of TIs, or pseudo-stimulation of tACS. The target areas for all groups are the inferior parietal lobule. Moreover, we will gather data on working memory performance and EEG readings from SCZ patients before and after the intervention to ascertain the efficacy of TIs in improving WMD. Furthermore, the efficacy of this approach will be compared to that of tACS. Secondly, the target area for the theta oscillation of TIs will be transferred to the DLPFC in a new cohort of SCZ patients. By comparing the effects of TIs targeting the DLPFC and IPL, this project will provide evidence regarding the brain region specificity of TIs. Finally, this project will elucidate the EEG mechanisms underlying the effectiveness and brain region specificity of TIs intervention from multiple perspectives, such as cross-frequency coupling. This study will provide a new therapeutic tool and theoretical insights.

Keywords: schizophrenia, working memory, temporal interference stimulation, brain region specificity, cross-frequency coupling